Acta Scientiae Veterinariae. 36(3): 327-328, 2008.

RESUMO DE DISSERTAÇÃO

Atividade *in vitro*, individual ou em combinação, de voriconazol, itraconazol e terbinafina contra isolados brasileiros de *Pythium insidiosum**

JULIANA SIQUEIRA ARGENTA

Laerte Ferreiro (Orientador - UFRGS)

Banca: Janio Morais Santurio (UFSM), Sydney Hartz Alves (UFSM), Mário Carlos Araújo Meireles (UFPel)

Pythium insidiosum, classificado no Reino *Stramenopila* e Classe *Oomycetes*, é o agente etiológico da pitiose, uma doença diagnosticada principalmente em eqüinos, caninos e humanos. As atividades *in vitro* do voriconazol, itraconazol e terbinafina, sozinhos ou em combinação, foram estudadas empregando uma metodologia de macrodiluição baseada na técnica M 38-A (CLSI, 2002) contra 30 isolados clínicos de *Pythium insidiosum*, com o objetivo de avaliar novas medidas para tratar infecções causadas por este agente utilizando quimioterapia. As combinações (terbinafina e voriconazol; terbinafina e itraconazol) tiveram suas interações avaliadas utilizando a técnica de checkerboard, seguindo o modelo da macrodiluição em caldo. Terbinafina foi ativa quando testada sozinha, mostrando uma concentração inibitória mínima (CIM) e concentração fungicida mínima $\leq$ 8,0 mg/L para todos os isolados. Voriconazol e itraconazol foram inativos contra os isolados testados, quando usados sozinhos. A combinação de voriconazol com terbinafina foi sinérgica contra 17% das amostras e indiferente em 25 (83%) amostras. O uso concomitante de terbinafina e itraconazol foi sinérgico contra 17% e indiferente contra 83% das amostras. As interpretações de ambas as interações foram equivalentes para 26 isolados (87%): vinte e três foram indiferentes e três mostraram efeito sinérgico. Antagonismo não foi observado. A terapia combinada é uma alternativa à monoterapia, especialmente para pacientes com infecções invasivas, que são difíceis de tratar. Estes resultados precisam ser correlacionados com relatos clínicos; e ensaios *in vivo*, usando modelos animais, podem preencher a lacuna entre avaliações clínicas e avaliações *in vitro* das drogas.

Descritores: *Pythium insidiosum*, voriconazol, itraconazol, terbinafina, teste de suscetibilidade.

Apresentada: 31 janeiro 2008

*Dissertação de Mestrado n. 483 (Especialidade: Micologia). 56f. Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias [www.ufrgs.br/ppgcv], Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre/RS. CORRESPONDÊNCIA: J. S. Argenta [juargenta@gmail.com].

Acta Scientiae Veterinariae. 36(3): 327-328, 2008.

ABSTRACT OF THESIS

In vitro activities of voriconazole, itraconazole, and terbinafine alone or in combination, against brazilian *Pythium insidiosum* isolates**

JULIANA SIQUEIRA ARGENTA

Laerte Ferreiro (Adviser - UFRGS)

Committee: Janio Morais Santurio (UFSM), Sydney Hartz Alves (UFSM), Mário Carlos Araújo Meireles (UFPel)

Pythium insidiosum is classified in the kingdom *Stramenopila*, class *Oomycetes*. It causes pythiosis, a disease mainly diagnosed in horses, dogs, and humans. In order to evaluate new approaches to treat infections caused by *Pythium insidiosum* using chemotherapy, the in vitro activities of voriconazole, itraconazole and terbinafine, alone or in combination, against 30 clinical isolates were studied employing a macrodilution methodology based on the M 38-A technique (CLSI, 2002). The combinations (terbinafine plus voriconazole and terbinafine plus itraconazole) had their interactions evaluated using the checkerboard technique following the broth macrodilution design. Terbinafine was active when used as a single drug, showing minimal inhibitory concentration (MIC) and minimal fungicidal concentration ≤ 8,0 mg/L for all the isolates. Voriconazole and itraconazole were inactive against the isolates tested when used alone. The combination of voriconazole with terbinafine was synergic against 17% of the strains and indifferent on 25 (83%) strains. The concomitant use of terbinafine and itraconazole was synergic against 17% and indifferent against 83% of the strains. The interpretations of both interactions were equivalent for 26 isolates (87%): twenty three were indifferent and three showed synergistic effect. Antagonism was not observed. Combination therapy provides an alternative to monotherapy, especially for patients with invasive infections that are difficult to treat. These results need to be correlated with clinical outcomes, and in vivo assays using experimental animal models could bridge the gap between in vitro and clinical evaluation of drugs.

Key words: *Pythium insidiosum*, voriconazole, itraconazole, terbinafine, susceptibility test.

Presented: 31 January 2008

**Master's Thesis #483 (Field: Mycology). 56p. Graduate Program in Veterinary Sciences [www.ufrgs.br/ppgcv], Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre/Brazil. CORRESPONDENCE: J. S. Argenta [juargenta@gmail.com].